



Laurent  
Beaugerie\*

# Histoire naturelle de l'atteinte intestinale des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Dans la maladie de Crohn, il n'y a pas de bonne corrélation entre l'évolution des symptômes et la progression des lésions ; il faut donc évaluer régulièrement la progression des lésions chez les patients peu ou pas symptomatiques. Les dégâts tissulaires irréversibles sont plus rares au cours de la rectocolite hémorragique. Le risque de cancérisation des lésions inflammatoires coliques anciennes justifie le dépistage par des coloscopies itératives et la chimioprévention.

## Ce qui est nouveau

La cancérisation possible à long terme des lésions inflammatoires chroniques coliques étendues et iléales est devenue un point important du pronostic global des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de plus en plus souvent pris en compte dans les stratégies thérapeutiques.

## Maladie de Crohn

### Histoire naturelle des lésions intestinales

L'histoire naturelle des lésions intestinales de maladie de Crohn<sup>1</sup> est de mieux en mieux connue grâce à l'étude séquentielle par endoscopie des lésions de récurrence postopératoire de la maladie,<sup>2</sup> et au suivi des patients dont les lésions ont été diagnostiquées par hasard, alors qu'elles n'étaient pas encore symptomatiques. Les érosions aphtoides sont les premières lésions intestinales. Des ulcérations superficielles plus étendues apparaissent ensuite. Les ulcérations profondes sont nécessaires à la constitution de sténoses (fig. 1), de fistules et d'abcès.

Plusieurs mois ou années (en moyenne 2 à 3 ans dans le cadre de la récurrence postopératoire) peuvent ainsi s'écouler avant que les lésions ne deviennent symptomatiques, de leur fait même (lésions étendues, sténoses, fistules, abcès) ou du fait d'une inflammation systémique (fièvre, fatigue, syndrome inflammatoire) ou extra-intestinale (manifestations articulaires ou cutanées) associée.

Au moment du diagnostic, les lésions de maladie de Crohn peuvent toucher tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais pratiquement toujours et dans d'égales proportions l'iléon seul, le côlon seul ou l'iléon et le côlon.<sup>3</sup> Des lésions digestives hautes (œsophage, estomac, duodénum, jéjunum) associées sont présentes dans 10 à 15 % des cas. Des lésions ano-périnéales associées (simples ulcérations [dites lésions primaires] ou lésions suppuratives [fistules, abcès]) sont présentes dans 20 à 30 % des cas.

Au fil du temps, les lésions tendent en général à progresser, sauf si elles sont cicatrisées de façon durable par les traitements de fond immunosuppresseurs. La régression spontanée des lésions est possible mais peu fréquente. La classification de Montréal (tableau 1) distingue trois phénotypes évolutifs des

\* Service de gastro-entérologie et nutrition, AP-HP, hôpital Saint-Antoine ;  
UPMC université Paris-6, GRC n° 03, SUVIMIC, 75012, Paris, France.  
laurent.beaugerie@sat.aphp.fr

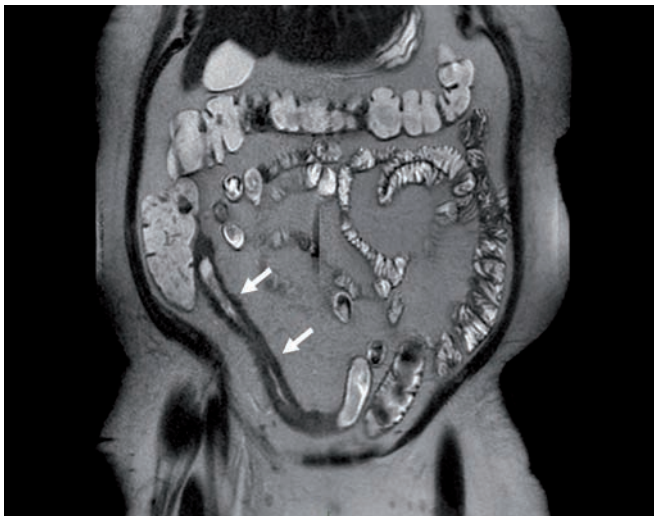


**FIGURE 1** Coupe coronale d'entéro-IRM montrant une sténose iléale (flèches) de maladie de Crohn, caractérisée par un épaississement de la paroi iléale et un rétrécissement de la lumière iléale. IRM : imagerie par résonance magnétique.

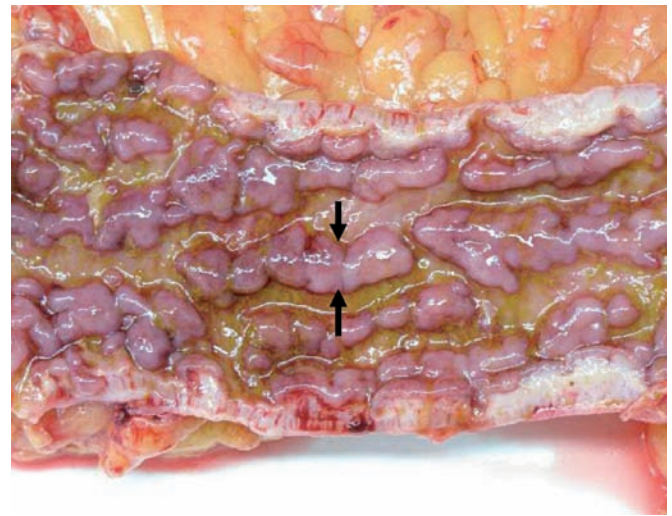


**FIGURE 2** Pièce fraîche ouverte de colectomie subtotalaire pour poussée sévère de rectocolite hémorragique, montrant un réseau de lésions ulcérées profondes mettant à nu la musculature, et isolant des îlots de muqueuse saine (flèches). Coll. Dr Magali Svrcek.

lésions.<sup>3</sup> Le phénotype inflammatoire simple (B1) correspond à des lésions ulcérées simples de la paroi qui ne se compliquent ni de sténose ni d'abcès ou de fistules. Le phénotype sténosant (B2) correspond à la constitution de lésions inflammatoires et fibreuses sténosantes, au moins partiellement irréversibles, non associées localement ou, à distance, à des abcès ou fistules intestinaux. Le phénotype pénétrant (B3) correspond à la présence d'abcès et/ou de fistules à point de départ intestinal. La présence de lésions ano-périnéales fait ajouter la lettre p au phénotype.

Actuellement, malgré les progrès des traitements, la plupart des formes iléales de la maladie évoluent progressivement vers un phénotype sténosant, et une sur deux vers un phénotype pénétrant, alors que deux tiers des formes coliques gardent un phénotype purement inflammatoire. Un malade sur deux verra apparaître des lésions ano-périnéales au cours de la maladie.

Cliniquement, l'alternance de poussées et de périodes de rémission est la règle. Les formes évolutives chroniques actives ne concernent que 10 à 15 % des patients. Les manifestations extra-intestinales de la maladie sont surtout observées en cas d'atteinte colique. Il n'y a pas de bonne corrélation entre l'évolution des symptômes et la progression des lésions. En particulier, des fistules et des sténoses iléales peuvent se constituer à bas bruit, ce qui justifie de plus en plus d'évaluer régulièrement la progression des lésions chez les patients peu ou pas symptomatiques. Dans les études de population, la proportion de patients qui ont une maladie cliniquement active chaque année se stabilise à 40 % après les trois premières années de la maladie.<sup>4</sup> L'extinction spontanée de la maladie est un phénomène rare.

| TABLEAU 1 | Classification de Montréal <sup>3</sup> des phénotypes de progression des lésions intestinales de maladie de Crohn |                                                                                                                                          |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <b>B1</b>                                                                                                          | Évolution non sténosante non pénétrante (ni fistules ni abcès à point de départ intestinal)                                              |
|           | <b>B2</b>                                                                                                          | Présence de sténoses                                                                                                                     |
|           | <b>B3</b>                                                                                                          | Présence d'abcès et/ou de fistules à point de départ intestinal                                                                          |
|           | <b>p</b>                                                                                                           | Présence de lésions ano-périnéales actives (ulcérations, fistules, abcès). La lettre p doit alors être ajoutée au phénotype B1, B2 ou B3 |

D'après la réf. 3.

Le risque annuel d'hospitalisation pour poussée de la maladie est de 10 à 20 % par an (tableau 2).<sup>5</sup>

### Risque chirurgical

Le traitement chirurgical des lésions intestinales de maladie de Crohn est indiqué en cas de complication mécanique aiguë (péritonite, hémorragie sévère), et plus souvent en cas de progression des lésions intestinales vers des dégâts anatomiques symptomatiques (sténoses, abcès, fistules) et incomplètement accessibles au traitement médical ou endoscopique (dilatation des sténoses). L'indication de la chirurgie pour non-réponse au traitement médical de lésions purement inflammatoires est devenue très rare dans la maladie de Crohn. Le risque de

**TABEAU 2** Risques évolutifs des lésions intestinales de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique

|                                                                          | Maladie de Crohn                                                                              | Rectocolite hémorragique                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risque annuel d'hospitalisation liée aux lésions intestinales            | 10 à 20 % <sup>5</sup>                                                                        | 4 % <sup>9</sup>                                                                              |
| Risque d'intervention chirurgicale dans les 10 ans suivant le diagnostic | 40-50 % <sup>5, 6</sup>                                                                       | 10-15 % <sup>6</sup>                                                                          |
| Risque de cancer colorectal                                              | Multiplié par 1,5 à 2 par rapport à la population de même sexe et de même âge*, <sup>11</sup> | Multiplié par 1,5 à 2 par rapport à la population de même sexe et de même âge*, <sup>11</sup> |

\* Ce risque est nettement accru en cas de colite ancienne étendue.  
D'après les réf. 5, 6, 9, 11.

première intervention chirurgicale sur les lésions intestinales est encore important, de l'ordre de 50 % à 10 ans,<sup>5</sup> mais il diminue significativement au fil des décennies et du progrès du traitement médical, et ce avant même l'introduction des anti-*Tumor Necrosis Factor*.<sup>6</sup> Le risque de stomie définitive est devenu très faible, mais concerne toujours environ 10 % des patients qui ont une maladie ano-périnéale chronique sévère.<sup>7</sup> Il est actuellement admis qu'une utilisation précoce et prolongée des immunosuppresseurs est susceptible de changer substantiellement ces chiffres à l'avenir.

## Rectocolite hémorragique

### Histoire naturelle des lésions

La rectocolite hémorragique est une maladie inflammatoire chronique non granulomateuse touchant au moins le rectum et pouvant s'étendre à tout le côlon de façon continue. Les lésions élémentaires intestinales vont du simple érythème aux ulcères profonds mettant à nu la musculature (fig. 2). Au diagnostic, les rectites (atteinte exclusive du rectum),<sup>3</sup> les colites gauches (pôle proximal des lésions en amont de la charnière recto-sigmoïdienne mais en aval de l'angle gauche)<sup>3</sup> et les colites étendues (pôle proximal des lésions en amont de l'angle gauche)<sup>3</sup> sont représentées en proportions équivalentes. L'extension des lésions vers une colite étendue se produit chez environ un patient sur deux après 20 ans d'évolution. Inversement, les lésions peuvent régresser au fil des années. La rectocolite peut débuter sous la forme d'une poussée sévère et avoir ensuite une évolution bénigne prolongée. Certains patients ont une atteinte limitée la plupart du temps, en alternance avec une ou plusieurs poussées étendues.

Le plus souvent, la rectocolite hémorragique donne lieu à des poussées anatomo-cliniques franches. Entre les poussées, la

régression complète des lésions inflammatoires est possible, même s'il existe le plus souvent en histologie des déformations séquellaires de l'architecture des glandes. L'extinction spontanée de l'évolutivité de la maladie à long terme est peu fréquente, mais possible.<sup>8</sup> Le risque d'hospitalisation liée aux lésions intestinales est de l'ordre de 40 % à 10 ans.<sup>9</sup>

Les dégâts tissulaires irréversibles sont beaucoup plus rares au cours de la rectocolite hémorragique qu'au cours de la maladie de Crohn. Il peut s'agir de sténoses ou de microcolies-rectocolies, seulement observées dans des formes très chroniquement et sévèrement actives de la maladie.

### Risque chirurgical

Le risque de colectomie au cours de la rectocolite hémorragique est d'environ 1 % par an.<sup>6, 8</sup> Ce risque est plus marqué pendant les premières d'années d'évolution.

## Cancérisation des lésions inflammatoires intestinales

### Cancer colorectal

L'inflammation chronique de l'épithélial colique peut conduire à l'apparition de dysplasie (de bas ou de haut grade) et d'adénocarcinome, selon une séquence d'événements moléculaires carcinogènes très différente de celle du cancer colorectal sporadique.<sup>10</sup>

Les patients atteints de maladie de Crohn colique et de rectocolite hémorragique ont en moyenne un risque individuel de cancer colorectal multiplié par 1,5 à 2 par rapport aux individus de la population générale de même sexe et de même âge.<sup>11</sup> Ce sur-risque tend à diminuer avec le temps.<sup>11</sup> Il est plus important chez les hommes et nettement plus important en cas d'antécédent familial au premier degré de cancer colorectal à un âge jeune (avant 50 ans).

Le risque additionnel de cancer colorectal lié à l'inflammation existe dès le diagnostic chez les patients ayant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique associée à une cholangite sclérosante primitive. Dans les autres cas, le risque devient notable après 7 à 10 ans d'évolution d'une inflammation colique étendue.<sup>12</sup> L'intensité des lésions inflammatoires chroniques est un facteur aggravant. La prise en charge de ce risque comporte le dépistage des lésions néoplasiques peu évoluées par colonoscopies itératives et la chimioprévention par dérivés du 5-ASA<sup>13</sup> (possiblement par effets anticarcinogènes propres des molécules) ou l'azathioprine<sup>12</sup> (possiblement par effet anti-inflammatoire simple du traitement).

### Adénocarcinome du grêle

L'inflammation chronique iléale confère chez les patients atteints de maladie de Crohn un sur-risque important d'adénocarcinome de l'intestin grêle, probablement selon la même séquence inflammation-dysplasie-cancer que dans le cas de l'inflammation colique. Il n'y a pas de méthode validée de réduction du risque à ce jour.

## Lymphome intestinal

Les lymphomes primitifs de l'intestin grêle, exceptionnels dans la population générale, sont anormalement fréquents chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.<sup>14</sup> Ils semblent au moins dans certains cas compliquer l'infection chronique par le virus d'Epstein-Barr des lymphocytes B de la muqueuse intestinale, la réplication du virus étant favorisée par l'inflammation.

## Cancer ano-rectal

Les lésions inflammatoires chroniques ano-périnéales de maladie de Crohn peuvent se compliquer d'adénocarcinomes (surtout au sein de fistules et de sténoses chroniques) et de cancers épidermoïdes ano-cutanés.<sup>15</sup> •

L. Beaugerie déclare des interventions ponctuelles (conférences, colloques, actions de formation) pour AbbVie, Ferring et MSD et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacement pour congrès, par ces mêmes entreprises.

## POUR LA PRATIQUE

- » La maladie de Crohn affecte surtout l'iléon, le côlon et la région ano-périnéale.
- » Au fil du temps, les lésions iléales se compliquent majoritairement de sténoses et/ou de fistules et d'abcès.
- » Les lésions de rectocolite hémorragique touchent toujours le rectum, mais peuvent s'étendre de façon rétrograde à tout le côlon.
- » Les lésions de rectocolite hémorragique s'étendent une fois sur deux dans les 20 premières années d'évolution.
- » Le risque de résection chirurgicale est de 40 à 50 % à 10 ans dans la maladie de Crohn, et de 1 % par an dans la rectocolite hémorragique.

## RÉSUMÉ Histoire naturelle de l'atteinte intestinale des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Au moment du diagnostic, les lésions de la maladie de Crohn peuvent toucher tous les segments du tube digestif, mais le plus souvent l'iléon et/ou le côlon. Des lésions ano-périnéales existent déjà une fois sur cinq. Avec le temps, les lésions iléales évoluent presque constamment vers la constitution de sténoses, et environ une fois sur deux vers des lésions pénétrantes (fistules et abcès). Les lésions coliques restent purement inflammatoires deux fois sur trois. Les lésions de rectocolite hémorragique touchent au moins le rectum mais peuvent s'étendre à tout le côlon de façon continue. Au diagnostic, les lésions sont rectales, coliques gauches et coliques étendues dans des proportions équilibrées. Les lésions s'étendent secondairement environ une fois sur deux sur 20 ans. Le risque de résection intestinale à 10 ans dans la maladie de Crohn est de 40 à 50 %. Le risque de colectomie au cours de la rectocolite hémorragique est d'environ 1 % par an. Les lésions inflammatoires coliques anciennes et étendues de maladie de Crohn et rectocolite hémorragique peuvent se compliquer de dysplasie et de cancer. Ce risque concerne également les lésions inflammatoires iléales anciennes de maladie de Crohn.

## SUMMARY Natural history of intestinal lesions in inflammatory bowel disease

Crohn's disease may involve any part of the digestive tract from mouth to anus, but affects mainly the distal ileum and the colon. At diagnosis, perianal lesions are observed in 20% of the cases. During the disease course, strictures develop in the majority of patients with ileal disease, while penetrating lesions (fistulas and abscesses) develop in half of the patients. Only one third of patients with colonic involvement will develop structuring or penetrating lesions. Intestinal lesions of ulcerative colitis involve constantly the rectum and may extend continuously throughout the colon. At diagnosis, lesions involve the rectum, the left colon and most of the colon in similar proportions. Subsequent extension of the lesions over 20 years is observed in half of the patients. In Crohn's disease, 40%-50% of the patients require intestinal resection at 10 years. The risk of colectomy in ulcerative colitis is about 1% per year. Dysplasia and cancer may complicate longstanding extensive colonic lesions in Crohn's disease and ulcerative colitis. Malignant transformation of chronic inflammatory lesions may also occur in patients with longstanding lesions of the small bowel in Crohn's disease.

## RÉFÉRENCES

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140:1785-94.
2. Olaison G, Smedh K, Sjödal R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33:331-5.
3. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
4. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:699-706.
5. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105:289-97.
6. Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996-1006.
7. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005;241:796-801; discussion-2.
8. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.
9. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1858-66.
10. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011;140:1807-16.
11. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-99.
12. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-75.
13. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
14. Sokol H, Beaugerie L, Maynadie M, et al. Excess primary intestinal lymphoproliferative disorders in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2063-71.
15. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:347-52.